

## Csak öltés és töltés, vagy több? A perioperatív véralvadás klinikai élettana II.

Babik B.

Szerző neve: Babik Barna  
Beosztás: Egyetemi docens  
Elérhetőség: Szegedi Tudományegyetem Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Intézet  
cím: 6720 Szeged, Semmelweis u. 6.  
e-mail: babikbarna@gmail.com

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A fiziológiás és globális haemostasis működését a részalkotók sajátosságainak ismeretével még nem lehet elsajátítani, azt csak a dinamikus rendszer összefüggéseinek megértésével lehet biztonsággal átlátni. A haemostasis lényeges élettani, kórélettani heterogenitást mutat a kornak, nemnek, hormonális állapotnak megfelelően, és lassú és gyors válaszokkal képes reagálni az „élettani kórélettan”, mint a terhesség és szülés, valamint a sérülés és vérzés kihívásaira. A haemostasis több más diagnosztikus és terápiás eljáráshoz hasonlóan az intenzív osztályon részlegesen adaptálódik, majd adoptálódik, annak érdekében, hogy a perioperatív ellátás ne csak „öltés és töltés”, hanem alapos fiziológiai és klinikai ismereteken alapuló korai, komplex, célzott haemostasis terápia lehessen.

**KULCSSZAVAK:** haemostasis, élettan, endothel, thrombocytá, aggregáció, koaguláció, fibrinolysis

### Is there more to the future than suture? Physiology of the haemostasis from the clinical point of view II.

Babik B.

**SUMMARY:** The proper functioning of the global physiologic haemostasis can not be understood with the knowledge of the components, this can only be grasped with thorough realization of correspondences of the whole dynamic system. In addition, haemostasis shows a substantial physiological and pathophysiological heterogeneity depending on the age, gender, hormonal status, and physiological challenges like pregnancy and injury/bleeding. After some adaptation in operating theatres and intensive care units, perioperative haemostasis must be adopted by anaesthesiologist and intensive therapist in order to achieve an early goal directed, complex haemostasis therapy.

**KEYWORDS:** haemostasis, physiology, endothel, platelet, aggregation, coagulation, fibrinolysis

A perioperatív haemostasis kialakításában fontos komponensek részletes jellemzése első részben megtörtént. A komplex élettani haemostasis modell összerendezett működésének megértéséhez elengedhetetlen további kérdések tárgyalása, hogy a „részből egész” lehessen.

1. Az alvadékképződés, illetve az alvadékképződés megelőzésének és megszűnésének folyamatait az aggregációs-antiaggregációs, koagulációs-antikoagulációs, fibrinolyticus-antifibrinolyticus tendenciák eredői szabják meg. A haemostasis egymást segítő, és egymással ellentétes paralell folyamatai szükségképpen egyensúlyi helyzetet teremtenek. Ez vezérelje gondolkodásunkat a betegágyánál a diagnózis-alkotásnál és a terápiás döntések meghozatalánál.

2. Az aggregációs-antiaggregációs, koagulációs-antikoagulációs, fibrinolyticus-antifibrinolyticus folyamatpárok mechanizmusában az endothelsejt, a thrombocyták, a plazma faktorok szétválasztott jellemzése egyedül didaktikai okok miatt történik. A lényeg – az egyes funkciók tematikus megismerésén túl – a rendszerek közti kapcsolatok felismerése [1]. Ezek a kapcsolatok az egyes összetevők működésében

minőségi változást jelentenek, pl. az EC/plazma eredetű vWF-nak szerepe a thrombocyták adhéziójában, vagy a fibrinogén funkciója a thrombocyták aggregációjában. A rendszerek közti kapcsolatok lehetnek mennyiségi is, pl. a X- és a II-faktor aktiválása több nagyságrenddel gyorsabban megy végbe az aktivált thrombocyták által expresszált Ph-S felszínen, mint a szabad plazmában. (Bár ez az enzim-kinetikailag kvantitatív gyorsulás biológiailag kvalitatív változásnak fogható fel, mert az alvadék képződés ideje pár percre csökken pár óra helyett). Ezek a kapcsolatok felfoghatóak biztonsági elemként (mint amikor két ember aláírása kell egy végzéshez), erre példa a koszorúér ad absurdum tünetmentes, lassan kialakuló, arteriosclerotikus alapú, krónikus teljes elzáródása (CTO) csak thrombocytákból álló, fibrinmentes thrombussal, mert így van idő a kollaterálisok kialakulásához, szemben az infarktust okozó, gyorsan kialakuló, plakk-ruptúra alapú akut elzáródással. Végül, ezek a kapcsolatoknak fontos szabályozási szerepe is van, lásd a thrombin, vagy a PCa központi moduláló funkciója.

3. Az aggregációs, a koagulációs, és a fibrinolyticus folyamatok természetüket tekintve helyhez kötöt-

tek. A lokalizációt négy mechanizmus biztosítja. i) A lokális trigger (thrombocyta adhézió és TF-iniciáció). ii) A lokális kontroll (subendotheliális sejtek TF-e, collagen, thrombocyta Ph-S expressziója, fibrin lysin-oldallánca). iii) A pozitív feed-back jelenségek (thrombocyta autocrin aktivitás és inside-out signaling, tehát az ADP-robbanás, a nagy mennyiségű thrombin képződés, tehát a thrombin-robbanás, illetve t-PA pozitív feed-back szintézise). iiiii) Maga a test-szerte fennálló antithrombotikus aktivitás. A lokalizációval az alvadási folyamat tehát térbeli és időbeli határok közé kerül: csak ott, csak akkor, és csak addig képződik fibrinháló, illetve thrombus, ahol, amikor és ameddig TF és collagen kerül kapcsolatba a vérrel, tehát aktív sebzés áll fenn.

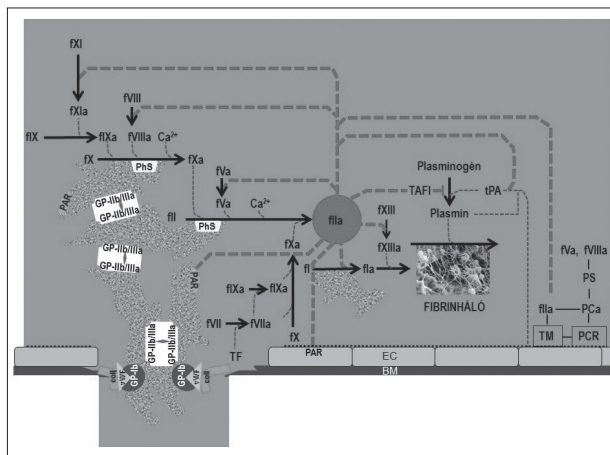
4. Az antiaggregációs, antikoagulációs, antifibrinolyticus folyamatok viszont szintén lényegükéből fakadóan disszemináltak, ez a tény az élettanilag ép makro-, és mikrokeringéshez kötött.

5. A plazma alvadási faktor aktiválódás enzím lépései időbeli megoszlása jellegzetes: vagy szigorúan egymás után, dominószerűen következhetnek, pl. fibrin nem alakulhat ki thrombin nélkül, vagy egymással párhuzamosan mennek végbe, pl. a thrombin parallel alakítja át mindkét szubsztrátját, a fibrinogént, és a XIII-faktort. Az enzím folyamatok térbeli megoszlása is karakteres: az iniciáció a subendothelialis struktúrákon, az amplifikáció a plazmában, a propagáció a thrombocyta felszínen, a stabilizáció az alvadék belsejében történik. A termináció egyszerre foglalja magába a lokális alvadék expansziójának megállását, és a plazmában a távolra elmosódott aktív faktorok (Va-, VIIIa- II-faktor) „befogását”. Az enzimatisz lépések közötti funkcionális kapcsolatok alapján léteznek egyszerű, „magányos” lépések, pl. thrombin→fibrinogén átalakulás, mászkor inkább az jellemző, hogy az enzimek, kofaktorok csoportokba, kompartmentekbe rendeződnek. Kevés X-faktor aktiválásához vezet az iniciáció során a [TF-VIIa-Ca<sup>2+</sup>-X] komplex, nagy mennyiségű X-faktor képződését eredményezi a „tenase” komplex [VIIIa-IXa-Ca<sup>2+</sup>-X]. A prothrombin→thrombin átalakulás csak a „prothrombinase” komplex [Va-Xa-ADP-Ca<sup>2+</sup>] együttes megléte esetén lehetséges.

6. A haemostasis gyors válaszidejű, exponenciális kinetikájú rendszer, csak így tud megfelelni prothrombotikus aktivitással az elsődleges kihívásnak, a vérzés megállításának. Ez azonban azonnal indokoltá teszi az antithrombotikus folyamatok hasonló ütemű gyorsulását. Az aggregációs folyamatokban az ADP robbanás, a koagulációs láncban a thrombin robbanás több nagyságrendű gyorsulást jelent. Az antikoagulációs folyamatok akcelerációja ezzel

lépést tart: a thrombin hatására induló TM expresszió hasonlít a thrombin robbanáshoz., és a fibrinolyticus folyamatok is exponenciálisan képesek gyorsulni, mert thrombin hatására a tPA is lökésszerűen kerül be a regionális keringésbe a lokális endothel sejtekből.,

7. Az aggregációs-antiaggregációs, koagulációs-antikoagulációs, fibrinolyticus-antifibrinolyticus folyamatpárokban a thrombinnak és a PCa-nak központi, prothromboticus és antithromboticus moduláló funkciója van. A thrombinnak vannak aggregációs (PAR-1 a thrombocytán), koagulációs (fibrinogén, XIII-, V-, VIII-faktor, PAR-1 az EC-n), antikoagulációs (PC), antifibrinolitikus (TAFI) szubsztrátjai. A thrombin aggregációs és koagulációs hatásai közé tartozik, hogy a PAR-1 és PAR-4 receptoron át képes aktiválni az EC-t és a thrombocytát. Koagulációs effektusú, hogy pozitív feed-back mechanizmus révén a saját szintézisét fokozza, (aktiválja a XI-, majd a IX-faktort, hasítja a szabadon keringő [VIII-faktor – ULvWF] komplexet, szabaddá téve a VIIIa-faktort, facilitálja a fibrinogen → fibrin átalakulást, és aktiválja a fibrin stabilizáló faktort is. Antifibrinolyticus irányba hat, hogy a TAFIa gátolja a plasmin, és akadályozza a plasminogénnek a fibrinhez kötődését. A thrombin antikoagulációs tulajdonsága, hogy a sérüléstől esetleg távolra kerülve a TM-PCa rendszerhez kapcsolódik, és saját magát inaktiválja, valamint az Va- és VIIIa-faktort is kiszűri. A thrombin a fibrinolyticus aktivitást is fokozza, mert facilitálja az alvadék demarkációját és későbbi feloldódását is az endothel sejtek t-PA kibocsátásával. A thrombin antiaggregációs hatása, hogy serkenti az EC által termelt ADAMTS-18 termelését, illetve aktiválja azt (1. ábra). A PCa csökkenti a thrombocyták aktivációját, stimulálja a fibrinolysist, mert gátolja a PAI-1-t (2. ábra).



1. ábra: A thrombin központi reguláló szerepe a haemostasisban. (A szaggatott vonal aktiválást jelöl, a merőleges talppal ellátott szaggatott vonal gátlást).



borne” TF megjelenéséhez vezetnek (lásd lejjebb). A thrombocyta aktiválásában nem a GP-VI receptor-nak, hanem a thrombinnak és a PAR-1 receptornak van nagyobb szerepe, ezért az alvadékban kevesebb thrombocyta vesz részt [6-8].

• Ugyanakkor sem az „extrinsic”, sem az „intrinsic” alvadási faktor aktiválódási út nem játszik meghatározó szerepet az intravascularis stentek bealvadása során. Az egyenetlen érfelszín, a lokálisan felgyorsult és turbulensé váló áramlás miatt megnövekedett nyírási stressz strukturális változást idéz elő a von-Willebrandt faktor hatalmas molekulájának szerkezetében, ezért elindul a thrombocyta adhézió, aktiváció, aggregáció láncreakció. Az összezsapzott vérlemezkék az alvadási cascade beindítása nélkül is, az aggregációs-koagulációs kuplung szétkapcsolásával elzárhatják az érlumet. A lokális aggregációs túlsúly triggereli a primer haemostasist, ugyanakkor a szekundert nem. Ez az oka, hogy az intracoronariás stentek bealvadása ellen antithrombocyta kezelés kell (akár kettős), nem antikoaguláns. PC, PS, és AT hiány nem is növeli az artériás okklúziók számát arteriosclerosisban, tehát a természetes antikoaguláns rendszer az artériás elzáródások ellen nem véd [9]. (A plain old ballon angioplasty (POBA) viszont sebzésnek felel meg, az akut coronaria szindróma plakk rupturájához hasonlóan.)

10. Az aggregációs-antiaggregációs, koagulációs-

antikoagulációs, fibrinolyticus-antifibrinolyticus folyamat-párok alacsony, egymást kiegyenlítő aktivitású szinten folyamatosan működnek. Ha a szervezet valamilyen haemostaticus noxa (sérülés/vérzés, (micro)thrombus képződés, gyulladás/hypoxia, nem endothelialisált idegen felszín a vérrel érintkezve), akkor erre gyors választ kell adni. A szervezetnek erre a célra keringő (thrombocyta a mindig aktív állapotban lévő GP-Ib-V-IX receptorral, vWF, VII-, XII-faktor, ADAMTS-13, TFPI, PC, AT) vagy „telepített” (EC a t-PA és PAI-1-l) folyamatos figyelő rendszere van (1. táblázat). Az eltérést észlelő „patrol” indítja el szubsztációját (pl. thrombocyta, zymogenek, plasminogén, TM-PCR, TAFI) a noxa helyén azokat a folyamatokat, melyek helyreállítják az egyensúlyi helyzetet.

11. Járulékos aggregációs, koagulációs szerepe van a vörösvérsejtek, így a megfelelő haemoglobin/haematocrit szintnek is. A vörösvérsejtek i) facilitálják a IX-faktor aktiválását, ii) nagyobb méretüknél fogva, a capillarissokban a „fősdorban” haladva a thrombocytaikat az endothel mellé préselik, így ott lényegesen megemelik a koncentrációjukat, és iii) a thrombocytaikat aggregációját fokozzák ADP kibocsátással.

12. Az alvadék részt vesz a sérült érfal gyógyulásában, mintegy „állványzatot” (scaffold) képez a restitutio ad integrum teljes folyamata során.

1. táblázat

**Az élettani haemostasis „eseménytelensége” folyamatos, testszerte meglévő, aktív fiziológiai monitorozás és az észlelt elváltozások azonnali korrekciójának eredménye. Ez a disszeminált, folyamatos „őrzőrázó”, gyors válaszra képes aktivitás észleli a nagyobb haemostaticus kóros események (vérzés, thrombosis) fellépését is.**

Aktív haemostaticus „őrszolgálati” tényező	Észlelt haemostaticus noxa	Indított haemostaticus folyamat	Haemostaticus tendencia eltolódás iránya
Thrombocyta	Vérzés	Adhézió	Aggregációs
Thrombocyta	Gyulladás/hypoxia	Extrinsic koagulációs út (TF, MPs)	
vWF	Vérzés	Adhézió	
VII-faktor	Vérzés	Extrinsic koagulációs út	Koagulációs
XII-faktor	Gyulladás/hypoxia	Intrinsic koagulációs út	
XII-faktor	Idegen felszín	Intrinsic koagulációs út	
EC	Thrombus	t-PA szintézis	Fibrinolyticus
ADAMTS-13	Thrombus	Thrombocyta-aggregátum szétválás	Antiaggregációs
TFPI	Thrombus	VIIa-, Xa-faktor inaktiválás	Antikoagulációs
PC	Thrombus	IIa-, Va-, VIIIa-faktor inaktiválás	
AT	Thrombus	Xa-, IXa-faktor inaktiválás	
EC	Vérzés	PAI-1 szintézis	Antifibrinolyticus



## A haemostasis élettani heterogenitása

A fiziológiás haemostasis három ellentétes haemostatikus tendencia-párt ölel fel, több tucat lépést foglal magába, három lényegi és egy kiegészítő effektor tényezőt tartalmaz, és három lényegi és egy kiegészítő szervrendszer áll mögötte (aggregációs-antiaggregációs, koagulációs-antikoagulációs, fibrinolyticus-antifibrinolyticus, valamint endothelsejtek, a vérlemezkék, plazma, keringés, illetve endothel, máj csontvelő, keringés). Az összetett rendszer multifaktoriális egyensúlyt tart, a normális haemostasis ennek az egyensúlyi helyzetnek az eredménye. A haemostasisnak közben meg kell felelni az élettani szerv-specifikus sajátosságoknak, valamint kornak, nemnek, és az „élettani kórélettan” egyéb követelményeinek, mint terhesség, sérülés, masszív vérzés. Szükségképpen intra-individuális (szervfüggő), inter-individuális (kornak, nemnek megfelelő) és állapotfüggő (terhesség, sérülés) heterogenitás alakul ki a haemostasis rendszerében.

## Szerv-specifikus haemostasis elemek

Mivel a plazma és a thrombocyták uniformisnak tekinthetők a szervezeten belül [10], haemostaticus egyensúly érdekében az endothelnek kell a szervspecifikus fenotípusokat hordoznia [9, 11-13]. Az agyban szinte nincs TM-PCR antikoagulációs rendszer [14, 15], a TFPI aktivitás alacsony [16], minimális az endothel t-PA secretiója, ez csak a pia mater capillarisaiban van jelen [17, 18]. A szívben is alacsony a capillaris endothel antikoagulációs TM-PCR és heparin receptor expressziója [9], ugyanakkor a fibrinolitikus aktivitás (t-PA) magas [9]. A tüdő kisvérkörébe sok testidegen anyag, pl. por kerülhet, ezért nagy a jelentősége a magas antikoagulációs TM-PCR [9] és TFPI [16] aktivitásnak, a sok endotheliális heparin receptornak [9, 19]. Az embólia-célpont kisvérkör endothelje sok t-PA szintézisére is képes [9, 19]. A vesében, a podocytaiban jelentős az antiaggregációs ADAMTS-13 aktivitás [20], valamint az antikoagulációs heparin receptor jelenlét [10], alacsony viszont a t-PA aktivitás [17, 20]. A máj számottevő vWF, PAI-1, TFPI [19], t-PA [9] aktivitást mutat, ugyanakkor TM-PC receptorok szintje alacsony [9, 21, 22].

## A haemostasis újszülöttkorban

A születés utáni érés (postnatalis maturatio) folyamata a szervezet egészét érinti, pl. az újszülöttek szívízomzata az első 3-6 hónapban még magzati válasszal, hyperplasiával válaszol a nyomásterhelés-

re, nem a felnőttkorra jellemző hypertrophiával. A haemostasis szervrendszere is jellegzetes átmeneti élettani vonásokat mutat az újszülöttkor első fél évében. Az aggregációs-antiaggregációs, koagulációs-antikoagulációs, fibrinolyticus-antifibrinolyticus folyamatok súlypontjai áthelyeződnek, de egymást funkcionálisan kiegészítő módon, így az érett újszülöttek véralvadási rendszere ugyanúgy kiegyensúlyozott működésű, mint a felnőtteké [23, 24].

Az aggregációs-antiaggregációs egyensúlyt a prothrombotikus irányba viszi a vWF, azon belül a ULvWF magasabb plazma koncentrációja [25], de ezt kiegyenlíti az újszülött kori thrombocyták (in vitro) hyporeaktív fenotípusa [26, 27]. A hat hónapnál fiatalabb csecsemőknél a plazma koagulációs faktoraik közül a négy kontakt aktiválásban részt vevő faktor (XII-, XI-faktor, nagy molekulású kininogen, prekallikrein) szintje alacsony, s ugyanez jellemző a négy K-vitamin-dependens faktorra (prothrombin, VII-, IX-, X-faktor) [28]. A fibrinogen és az V-faktor a felnőttkori értéknek megfelel, és csak a VIII-faktor az, melynek szintje meghaladja az érett haemostasisra jellemző plazma szintet [29]. A plazma mindhárom antikoagulációs rendszere (TFPI, AT, PC) alacsonyabb effektivitással működik a pár hónapos újszülötteknél, mint a felnőtteknél [30]. A plazma fibrinolyticus aktivitása az élet első hat hónapjában lényegesen alacsonyabb a később jellemző szintnél, mert a plasminogén vérszintje és aktivációjának kinetikája egyaránt elmarad a normál haemostasisra jellemző értékektől [31]. Az endothel PAI-1 kibocsátása ugyanakkor normális, vagy annál magasabb [25].

A hat hónapnál fiatalabb újszülöttek éretlen haemostasisának két fontos klinikai következménye van. Az egyik, hogy az átrendeződött hangsúlyok ellenére kiegyensúlyozott állapotban van, mert az önmagukban lokálisan kiegyensúlyozott aggregációs-antiaggregációs folyamatok mellé lokális csökkent koagulációs, de csökkent fibrinolytikus aktivitás társul. A másik fontos következmény klinikai jellegű: abból adódhat, ha az önmagában kiegyensúlyozott rendszert vérzés, műtét, betegség miatt felnőttkori transzfúziós készítményekkel kezelünk, pl. a hiperaktív vWF/ULvWF-l rendelkező újszülöttnak (természetesen) felnőtt donortól származó thrombocyta szuszpenziót adunk (developmental mismatch) [27].

## A haemostasis időskorban

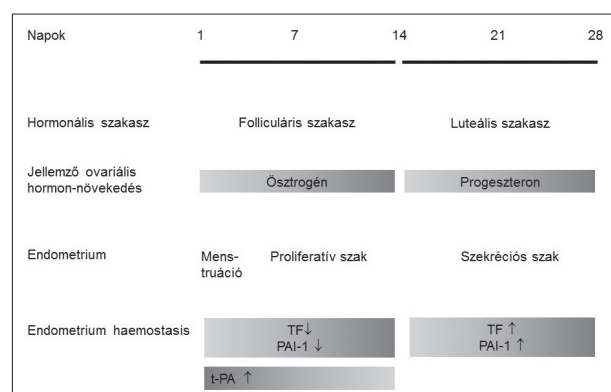
Az endothelsejt, a thrombocyták, a plazma haemostatikus tényezői és az áramlástan jellemzői is megváltoznak idős korban. Mindezek jól definiált aggregációs-antiaggregációs, koagulációs-antikoagu-

lációs, fibrinolyticus-antifibrinolyticus elváltozással járnak [32] (2. táblázat). A 60 évnél idősebbek thrombocytái in vitro erősebben reagálnak ADP-re vagy collagenre [33]. A fibrinogen szintje mintegy 10 mg/dl-rel nő meg 10 évenként az egészséges idősekben. A prothrombin és a X-faktor szintje ugyanakkor nem változik szignifikánsan. Az antithrombinszint kor-, és nem függő: idősebb nőkben enyhén nő, idősebb férfiakban enyhén csökken. A PAI-1 markáns növekedése antifibrinolyticus túlsúlyt eredményez, különösen hyperlipidaemia [34, 35], diabetes mellitus [36, 37], obesitas [38] esetén és különböző mentális vagy tartós pszichoszociális stressz helyzetben [39]. Idős korban tehát aggregációs, koagulációs, antifibrinolyticus túlsúly alakul ki, mely szerepet játszhat az artériás és vénás okklúziók kialakulásában, sőt egyéb időskori degeneratív folyamatokban, mint arteriosclerosisban is [40].

#### Az endometriális haemostasis változása a menstruációs ciklus során

A menstruációs ciklus során a lokális haemostasis környezet is ciklikusan változik (4. ábra). A luteális szakaszban progesteron-hatásra a humán endometriális stromalis sejtek (HESC) TF [41, 42] és PAI-1 [43, 44] expressziója jelentősen nő. A lokális endometriális prothrombotikus (prokoaguláns és antifib-

rinolyticus) környezet a potenciális pete-beágyazódást veszélyeztető (szintén potenciális) vérzéseket előzi meg. A menstruáció során és a follicularis szakaszban a progeszteron szint leesik, ösztrogen növekszik, a méh nyálkahártyában a TF és a PAI-1 szintje lecsökken [45]. Megtermékenyítés elmaradása és a progesteron szint csökkenése tehát antithrombotikus (antikoagulációs és fibrinolyticus) helyi környezetet teremt, hogy a menstruációs vérzést előmozdítsa. A menstruáció előtt közvetlenül az EC t-PA termelése megnő [46], hogy a haematoma 24 óra alatt feloldódjon [47] és gyorsan ki tudjon ürülni a méh üregéből.



4. ábra: Az endometrium lokális hemostasis változásai a menstruációs ciklus során

2. táblázat

#### A haemostasis folyamatainak időskorra jellemző elváltozásai

	Haemostasis tényezők	Változás iránya
Aggregáció	vWF	↑
	Thrombocyta aktiválódás folyamata ADP-re, collagenre	↑
Antiaggregáció	PGI2	↓
	NO	↓
	ADAMTS-13	↓
Koaguláció	Fibrinogén	↑
	V-faktor	↑
	VII-faktor	↑
	VIII-faktor	↑
	IX-faktor	↑
	XIII-faktor	↑
	HMWK	↑
	PK	↑
Antikoaguláció	AT	♀ ↑, de ♂ ↓
	PC	~ vagy ↑
	PS	~ vagy ↑
	TFPI	↑
	HC-II	↓
Fibrinolyis	Plasminogen	♀ ↓, de ♂ ↑
Antifibrinolyis	PAI-1	↑↑
	TAFI	↑

## A haemostasis terheességben

A terheességben a harmadik trimeszterre fokozatosan prothrombotikus állapot alakul ki [48], melyben nem az aggregációs, hanem a koagulációs és antifibrinolyticus tényezők dominálnak. Az élettani tendencia célja a szüléssel járó anyai vérzés csökkentése. A normál haemostasis helyreállása órákkal a szülés után elkezdődik, és hetekkel utána fejeződik be teljesen [49, 50].

Az aggregációs-antiaggregációs egyensúly önmagában nem tolódik el, mert a thrombocyták száma csökken destrukció és hígulás miatt [51], de a vWF szintje a harmadik trimeszter végére megduplázódik [52]. (A funkcionális aggregációs-antiaggregációs egyensúly emlékeztet az újszülött kori állapotra.) A koagulációs faktorok közül a VII-faktor tízszeresére [53, 49], a fibrinogén kétszeresére [49] nő, a VIII-, X-, és XII-faktor plazma szintje enyhe növekedést mutat [49, 50], a II-faktor nem változik a terminus végén [49], az V-, és a XIII-faktor [54] szintje csökken. Az antikoagulációs PC szintje enyhén nő [55], a PS-é csökken [56], az AT-é nem változik [49, 50]. A fibrinolyticus t-PA expresszió lecsökken, de a szülés után 1 órával már helyreáll [50], a PAI-1 a harmadik trimeszter végére háromszoros értékre nő [56], és a csak terheességre jellemző PAI-2 szintézise is jelentős, ez a szülés után még napokig magas [56]. A fibrinolysist gátolja még a terheesség végére megemelkedett TAFI is [57].

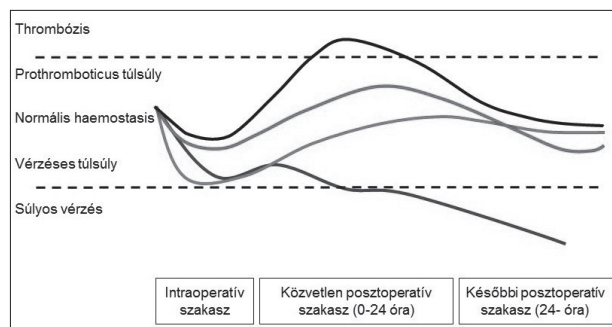
## A haemostasis heterogenitása masszív vérzésben

Masszív vérzés (MV) definíció szerint a teljes vértérfogat 24 óra alatti-, a vértérfogat felének 3 óra alatti elvesztését jelenti, rövidebb távon 150 ml/perc tempójú vérzést jelöl [58]. Masszív transzfúzió (MT) alatt a teljes vértérfogat 24 óra alatti kicserélését, pótlását értjük [59].

MV/MT a plasma coagulációs faktorok és a thrombocyták vesztésével jár, a sérülésnél collagen és TF kerül kapcsolatba a vérrel, aggregációs, koagulációs és antikoagulációs mechanizmusok indulnak el, melyhez a szöveti trauma miatt fibrinolysis társul [60]. A volumenpótláshoz használt kristalloidok és kolloidok az aggregációs, prokoagulációs-antikoagulációs, fibrinolyticus-antifibrinolyticus komponenseket felhígítják. A vesztéses [61, 62], felhasználódásos, [63-65] és hígulásos haemostasis zavarhoz a nagy mennyiségben alkalmazott volumenpótló oldatok is hozzájárulhatnak. A véralvadást a hypothermia [66-70], az acidózis, [71], és az alacsony haemoglobin ronthatja. MV/MT eredményeképpen tehát az alvadék lassan alakul ki, nem lesz elég erős, és elég hosszú élettartamú.

A MV/MT-koz kapcsolt coagulopathia azonban több okból következően erősen heterogén. 1. A

vesztés, felhasználás, hígulás, és a többi pathophysiologiai tényező a haemostasis aggregációs, prokoagulációs-antikoagulációs, fibrinolyticus-antifibrinolyticus folyamatait egyaránt érinti, de néhány alkotóból nincs tartalék (pl. fibrinogen), néhányból van (pl. az endothelsejtben raktározott vWF, vagy a lépben kirekesztődött thrombocyták). 2. Az egyes alkotók féléletideje változó, a legrövidebb az V-, és a VII-faktoré. 3. Az egyes alkotók aránya esetleg aktuálisan magasabb szintről indul (pl. fibrinogén akut fázis reakcióban, vagy terheesség végén). 4. A véralvadás heterogenitását növeli, hogy koagulációs tendenciával, stressz hatására az endothel sejtekből vWF [72-74], a lépből, tüdőből thrombocyták kerülnek a vérbe [75]. 5. Koagulációs folyamatok jelez, hogy a prothrombin-fragment1-2 szintje traumás esetekben az ISS súlyosságával arányosan nő [76]. Hasonló irányú lehet az antikoagulációs hatású AT szintjének súlyos vérzéssel kapcsolatos esése [77]. 6. A kép heterogenitását fokozza, hogy a prokoagulációs faktorok a vesztés-felhasználás-hígulás során nem egyszerre érik el kritikus szintjüket, leghamarabb, és legnagyobb tempóban a fibrinogen csökken [2]. 7. A fibrinolysist erősíti, hogy a t-PA a stressz hatásra az endothel sejtéből kikerül [78], antagonistája, a PAI-1 a hígulás és thrombocytá vesztés miatt csökken [79]. 8. A fibrinolysist fokozza az  $\alpha_2$ -antiplasmin szint csökkenése is, mert a szabad plasmin inaktiválása elmarad [80, 77]. 9. A MV/MT perioperatív szakaszában időbeli heterogenitás is kialakul, az átmeneti koagulációs deficienciát 1-2 napig koagulációs túlsúly követ (5. ábra) [81]. 10. Az MV/MT során térbeli heterogenitás is létrejöhet a szervezet egészét tekintve, mert a koagulációs zavar és fibrinogén hiány miatt a létrejövő lokális alvadék többnyire gyenge [80, 82], viszont megnő a szisztémás alvadékképződés veszélye, mert az antikoagulációs faktorok is hígulnak, és a beteg többnyire erőteljes prokoagulációs kezelésben részesül [83, 84]. 11. A haemostasis összetettségét beteg-függő paraméterek, mint társbe-



5. ábra.: A masszív vérzéshez és masszív transzfúzióhoz kapcsolódó koagulációs és antikoagulációs túlsúly időbeli heterogenitása

tegségek, pl. diabetes mellitus [85, 86], veleszületett haemostasis zavartok [87, 88], antikoncipiensek szedése [89] tovább növelhetik [90, 91].

Zárógondolatként; a haemostasis olyan, mint az aneszteziológia maga: önálló rendszer, de képesnek kell tudni megfelelnie helyi sajátosságoknak is, azonnali, mindent felülíró életmentő feladatai vannak, de hosszú távon, „eseménytelenül” is működik, heterogenitást mutat, mégis egy srófra jár, abszolút nélkülözhetetlen, mégis kicsit kevesebb gyakorlati klinikai figyelmet kap más szervrendszerekhez képest, és – nagyon szép...)

## Rövidítések jegyzéke

ADAMTS-13: disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13  
ADAMTS-18: disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 18  
ADP: adenosin-diphosphat  
ADP-ase: adenosin-diphosphat-ase  
APSAC: acylated plasminogen streptokinase complex  
AT: antithrombin  
ATIII: antithrombin III  
cAMP: ciklikus adenosin-monophosphat  
cGMP: ciklikus guanosin-monophosphat  
Collagen GPO: collagen glycine-proline-hydroxyproline  
CTO: krónikus totális okklúzió  
C3a: aktivált komplement-3  
C5a: aktivált komplement-3  
EC: endothel sejt  
ESL: endothelial surface layer  
GP: glycoprotein  
HESC: humán endometriális stromalis sejtek  
HC-II: heparin-kofaktor-II  
HMWK: nagy molekulású kininogén  
HMWKa: aktivált nagy molekulású kininogén  
IL 1: interleukin-1  
MT: masszív transzfúzió  
MV: masszív vérzés  
MPs: micropartikulumok  
NETs: neutrophil extracellular traps  
NO: nitrogén-monoxid  
PAF: platelet activating factor  
PAI-1: plasminogén aktivátor-1  
PAI-2: plasminogén aktivátor inhibitor-2  
PAR-1: protease activated receptor-1  
PAR-4: protease activated receptor-4  
PC: protein C  
PCa: aktivált protein C  
PCR: protein C receptor  
PGE<sub>2</sub>: prostaglandin E2

PGG<sub>2</sub>: prostaglandin G2  
PGH<sub>2</sub>: prostaglandin H2  
PGI<sub>2</sub>: prostaglandin I2  
PK: praekallikrein  
PF4: thrombocyta 4-faktor  
Ph-S: phosphatidil-serin  
Ph-E: phosphatidil-etanol  
POBA: plain old ballon angioplasty  
PS: protein S  
TAFI: aktivált fibrinolysis inhibitor  
TF: tissue factor, thromboplastin  
TFPI: tissue factor pathway inhibitor  
TM: thrombomodulin  
TNFα: tumor nekrozis faktor alfa  
t-PA szöveti plasminogén aktivátor  
TXA<sub>2</sub>: thromboxane A2  
u-PA: urokinase plasminogén aktivátor  
UPAR: urokinase plasminogén aktivátor receptor  
ULvWF: ultra large von Willebrandt faktor  
vWF von Willebrandt faktor

## Irodalomjegyzék

- [1] B, B.: Véralvadás és antikoagulálás, in Szív- és érbetegségek perioratív ellátása, B.A.D.K.S. Z, Editor. 2009, Semmelweis: Budapest. p. 252-277.
- [2] Hiippala, S. T., Myllyla, G. J., Vahtera, E. M.: Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg*, 1995, **81**, 360-5.
- [3] Davenport, R., Manson, J., De'Ath, H., et al.: Functional definition and characterization of acute traumatic coagulopathy. *Crit Care Med*, 2011, **39**: 2652-8.
- [4] Schochl, H., Cotton, B., Inaba, K., et al.: FIBTEM provides early prediction of massive transfusion in trauma. *Crit Care*, 2011, **15**: R265.
- [5] Tanaka, K. A., Key, N. S., Levy, J. H.: Blood coagulation: hemostasis and thrombin regulation. *Anesth Analg*, 2009, **108**, 1433-46.
- [6] Mackman, N.: New insights into the mechanisms of venous thrombosis. *J Clin Invest*, 2012, **122**, 2331-6.
- [7] Reitsma, P. H., Versteeg, H. H., Middeldorp, S.: Mechanistic view of risk factors for venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, **32**, 563-8.
- [8] Versteeg, H. H., Heemskerk, J. W., Levi, M., et al.: New fundamentals in hemostasis. *Physiol Rev*, 2013, **93**, 327-58.
- [9] Rosenberg, R. D., Aird, W. C.: Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med*, 1999, **340**, 1555-64.
- [10] Aird, W. C.: Spatial and temporal dynamics of the endothelium. *J Thromb Haemost*, 2005, **3**, 1392-406.
- [11] Aird, W. C.: Phenotypic heterogeneity of the endothelium: II. Representative vascular beds. *Circ Res*, 2007, **100**, 174-90.
- [12] Aird, W. C.: Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms. *Circ Res*, 2007, **100**, 158-73.
- [13] Aird, W. C.: Endothelial cell heterogeneity. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, **2**, a006429.
- [14] Ishii, H., Salem, H. H., Bell, C. E., et al.: Thrombomodulin, an endothelial anticoagulant protein, is absent from the human brain. *Blood*, 1986, **67**, 362-5.
- [15] Isermann, B., Hendrickson, S. B., Zogg, M., et al.: Endothelium-specific loss of murine thrombomodulin disrupts the protein C anticoagulant pathway and causes juvenile-onset thrombosis. *J Clin Invest*, 2001, **108**, 537-46.
- [16] Bajaj, M. S., Kuppuswamy, M. N., Manepalli, A. N., et al.: Transcriptional expression of tissue factor pathway inhibitor, thrombomodulin and von Willebrand factor in normal human tissues. *Thromb Haemost*, 1999, **82**, 1047-52.



- [17] Weiler-Guettler, H., Christie, P. D., Beeler, D. L., et al.: A targeted point mutation in thrombomodulin generates viable mice with a prethrombotic state. *J Clin Invest*, 1998, **101**, 1983-91.
- [18] Levin, E. G., Banka, C. L., Parry, G. C.: Progressive and transient expression of tissue plasminogen activator during fetal development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20**, 1668-74.
- [19] Aird, W. C.: Vascular bed-specific hemostasis: role of endothelium in sepsis pathogenesis. *Crit Care Med*, 2001, **29**, S28-34; discussion S34-5.
- [20] van Hinsbergh, V. W.: Endothelium--role in regulation of coagulation and inflammation. *Semin Immunopathol*, 2012, **34**, 93-106.
- [21] Udvardy, M., Posan, E., Tornai, I.: [Hemostasis in liver diseases]. *Orv Hetil*, 2000, **141**, 1003-8.
- [22] Fazakas, J., Mandli, T., Ther, G., et al.: [Liver resection for living-donor liver transplantation: anesthesia and intensive care aspects]. *Orv Hetil*, 2007, **148**, 2269-73.
- [23] Cvim, G., Gallistl, S., Leschnik, B., et al.: Low tissue factor pathway inhibitor (TFPI) together with low antithrombin allows sufficient thrombin generation in neonates. *J Thromb Haemost*, 2003, **1**, 263-8.
- [24] Ferrer-Marin, F., Chavda, C., Lampa, M., et al.: Effects of in vitro adult platelet transfusions on neonatal hemostasis. *J Thromb Haemost*, 2011, **9**, 1020-8.
- [25] Andrew, M., Paes, B., Johnston, M.: Development of the hemostatic system in the neonate and young infant. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1990, **12**, 95-104.
- [26] Bleyer, W. A., Hakami, N., Shepard, T. H.: The development of hemostasis in the human fetus and newborn infant. *J Pediatr*, 1971, **79**, 838-53.
- [27] Sola-Visner, M.: Platelets in the neonatal period: developmental differences in platelet production, function, and hemostasis and the potential impact of therapies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2012, **2012**, 506-11.
- [28] Andrew, M., Paes, B., Milner, R., et al.: Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood*, 1987, **70**, 165-72.
- [29] Sell, E. J., Corrigan, J. J., Jr.: Platelet counts, fibrinogen concentrations, and factor V and factor VIII levels in healthy infants according to gestational age. *J Pediatr*, 1973, **82**, 1028-32.
- [30] Kuhle, S., Male, C., Mitchell, L.: Developmental hemostasis: pro- and anticoagulant systems during childhood. *Semin Thromb Hemost*, 2003, **29**, 329-38.
- [31] Corrigan, J. J., Jr., Sleeth, J. J., Jeter, M., et al.: Newborn's fibrinolytic mechanism: components and plasmin generation. *Am J Hematol*, 1989, **32**, 273-8.
- [32] Franchini, M.: Hemostasis and aging. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2006, **60**, 144-51.
- [33] Kasjanovova, D., Balaz, V.: Age-related changes in human platelet function in vitro. *Mech Ageing Dev*, 1986, **37**, 175-82.
- [34] Mehta, J., Mehta, P., Lawson, D., et al.: Plasma tissue plasminogen activator inhibitor levels in coronary artery disease: correlation with age and serum triglyceride concentrations. *J Am Coll Cardiol*, 1987, **9**, 263-8.
- [35] Asplund-Carlson, A., Hamsten, A., Wiman, B., et al.: Relationship between plasma plasminogen activator inhibitor-1 activity and VLDL triglyceride concentration, insulin levels and insulin sensitivity: studies in randomly selected normo- and hypertriglyceridaemic men. *Diabetologia*, 1993, **36**, 817-25.
- [36] Bastard, J. P., Pieroni, L., Hainque, B.: Relationship between plasma plasminogen activator inhibitor 1 and insulin resistance. *Diabetes Metab Res Rev*, 2000, **16**, 192-201.
- [37] Meigs, J. B., Mittleman, M. A., Nathan, D. M., et al.: Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: the Framingham Offspring Study. *JAMA*, 2000, **283**, 221-8.
- [38] Landin, K., Stigendal, L., Eriksson, E., et al.: Abdominal obesity is associated with an impaired fibrinolytic activity and elevated plasminogen activator inhibitor-1. *Metabolism*, 1990, **39**, 1044-8.
- [39] Yamamoto, K., Takeshita, K., Shimokawa, T., et al.: Plasminogen activator inhibitor-1 is a major stress-regulated gene: implications for stress-induced thrombosis in aged individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, **99**, 890-5.
- [40] Cesari, M., Pahor, M., Incalzi, R. A.: Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1): a key factor linking fibrinolysis and age-related subclinical and clinical conditions. *Cardiovasc Ther*, 2010, **28**, e72-91.
- [41] Lockwood, C. J., Nemerson, Y., Guller, S., et al.: Progestational regulation of human endometrial stromal cell tissue factor expression during decidualization. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, **76**, 231-6.
- [42] Lockwood, C. J.: Mechanisms of normal and abnormal endometrial bleeding. *Menopause*, 2011, **18**, 408-11.
- [43] Lockwood, C. J.: Regulation of plasminogen activator inhibitor 1 expression by interaction of epidermal growth factor with progesterin during decidualization of human endometrial stromal cells. *Am J Obstet Gynecol*, 2001, **184**, 798-804; discussion 804-5.
- [44] Krikum, G., Lockwood, C. J.: Steroid hormones, endometrial gene regulation and the Sp1 family of proteins. *J Soc Gynecol Investig*, 2002, **9**, 329-34.
- [45] Papp, C., Schatz, F., Krikum, G., et al.: Biological mechanisms underlying the clinical effects of mifepristone (RU 486) on the endometrium. *Early Pregnancy*, 2000, **4**, 230-9.
- [46] Casslen, B., Astedt, B.: Fibrinolytic activity of human uterine fluid. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1981, **60**, 55-8.
- [47] Christiaens, G. C., Sixma, J. J., Haspels, A. A.: Morphology of haemostasis in menstrual endometrium. *Br J Obstet Gynaecol*, 1980, **87**, 425-39.
- [48] Boda, Z., Laszlo, P., Pfliegler, G., et al.: [Thrombophilia, anticoagulant therapy and pregnancy]. *Orv Hetil*, 1998, **139**, 3113-6.
- [49] Bremme, K. A.: Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2003, **16**, 153-68.
- [50] O'Riordan, M. N., Higgins, J. R.: Haemostasis in normal and abnormal pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2003, **17**, 385-96.
- [51] Boehlen, F., Hohlfeld, P., Extermann, P., et al.: Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. *Obstet Gynecol*, 2000, **95**, 29-33.
- [52] Castaman, G.: Changes of von Willebrand Factor during Pregnancy in Women with and without von Willebrand Disease. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2013, **5**, e2013052.
- [53] Dalaker, K., Prydz, H.: The coagulation factor VII in pregnancy. *Br J Haematol*, 1984, **56**, 233-41.
- [54] Persson, B. L., Stenberg, P., Holmberg, L., et al.: Transamidating enzymes in maternal plasma and placenta in human pregnancies complicated by intrauterine growth retardation. *J Dev Physiol*, 1980, **2**, 37-46.
- [55] Kjellberg, U., Andersson, N. E., Rosen, S., et al.: APC resistance and other haemostatic variables during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost*, 1999, **81**, 527-31.
- [56] Thornton, P., Douglas, J.: Coagulation in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2010, **24**, 339-52.
- [57] Bouma, B. N., Meijers, J. C.: New insights into factors affecting clot stability: A role for thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI); plasma procarboxypeptidase B, plasma procarboxypeptidase U, procarboxypeptidase R). *Semin Hematol*, 2004, **41**, 13-9.
- [58] Martinowitz, U., Michaelson, M., Israeli Multidisciplinary r, F. T. F.: Guidelines for the use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in uncontrolled bleeding: a report by the Israeli Multidisciplinary rFVIIa Task Force. *J Thromb Haemost*, 2005, **3**, 640-8.
- [59] Holcomb, J. B., Wade, C. E., Michalek, J. E., et al.: Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg*, 2008, **248**, 447-58.
- [60] Enderson, B. L., Chen, J. P., Robinson, R., et al.: Fibrinolysis in multisystem trauma patients. *J Trauma*, 1991, **31**, 1240-6.
- [61] Lynn, M., Jeroukhimov, I., Klein, Y., et al.: Updates in the management of severe coagulopathy in trauma patients. *Intensive Care Med*, 2002, **28** Suppl 2, S241-7.
- [62] Aucar, J. A., Norman, P., Whitten, E., et al.: Intraoperative detection of traumatic coagulopathy using the activated coagulation time. *Shock*, 2003, **19**, 404-7.
- [63] Hulka, F., Mullins, R. J., Frank, E. H.: Blunt brain injury activates the coagulation process. *Arch Surg*, 1996, **131**, 923-7; discussion 927-8.
- [64] Cosgriff, N., Moore, E. E., Sauaia, A., et al.: Predicting life-threatening coagulopathy in the massively transfused trauma patient: hypothermia and acidosis revisited. *J Trauma*, 1997, **42**, 857-61; discussion 861-2.
- [65] Ungerstedt, J. S., Grenander, A., Bredbacka, S., et al.: Clotting onset time may be a predictor of outcome in human brain injury: a pilot study. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2003, **15**, 13-8.

- [66] Pina-Cabral, J. M., Ribeiro-da-Silva, A., Almeida-Dias, A.: Platelet sequestration during hypothermia in dogs treated with sulphinpyrazone and ticlopidine--reversibility accelerated after intra-abdominal rewarming. *Thromb Haemost*, 1985, **54**, 838-41.
- [67] Yoshihara, H., Yamamoto, T., Mihara, H.: Changes in coagulation and fibrinolysis occurring in dogs during hypothermia. *Thromb Res*, 1985, **37**, 503-12.
- [68] Valeri, C. R., Feingold, H., Cassidy, G., et al.: Hypothermia-induced reversible platelet dysfunction. *Ann Surg*, 1987, **205**, 175-81.
- [69] Rohrer, M. J., Natale, A. M.: Effect of hypothermia on the coagulation cascade. *Crit Care Med*, 1992, **20**, 1402-5.
- [70] Scharbert, G., Kalb, M., Marschalek, C., et al.: The effects of test temperature and storage temperature on platelet aggregation: a whole blood in vitro study. *Anesth Analg*, 2006, **102**, 1280-4.
- [71] Engstrom, M., Schott, U., Romner, B., et al.: Acidosis impairs the coagulation: A thromboelastographic study. *J Trauma*, 2006, **61**, 624-8.
- [72] Harker, L. A., Malpass, T. W., Branson, H. E., et al.: Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass: acquired transient platelet dysfunction associated with selective alpha-granule release. *Blood*, 1980, **56**, 824-34.
- [73] Weinstein, M., Ware, J. A., Troll, J., et al.: Changes in von Willebrand factor during cardiac surgery: effect of desmopressin acetate. *Blood*, 1988, **71**, 1648-55.
- [74] Grant, P. J.: Hormonal regulation of the acute haemostatic response to stress. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 1990, **1**, 299-306.
- [75] Reed, R. L., 2nd, Ciavarella, D., Heimbach, D. M., et al.: Prophylactic platelet administration during massive transfusion. A prospective, randomized, double-blind clinical study. *Ann Surg*, 1986, **203**, 40-8.
- [76] Brohi, K., Cohen, M. J., Ganter, M. T., et al.: Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis. *J Trauma*, 2008, **64**, 1211-7; discussion 1217.
- [77] Bolliger, D., Szlam, F., Levy, J. H., et al.: Haemodilution-induced profibrinolytic state is mitigated by fresh-frozen plasma: implications for early haemostatic intervention in massive haemorrhage. *Br J Anaesth*, 2010, **104**, 318-25.
- [78] Emeis, J. J.: Regulation of the acute release of tissue-type plasminogen activator from the endothelium by coagulation activation products. *Ann N Y Acad Sci*, 1992, **667**, 249-58.
- [79] Margaglione, M., Cappucci, G., d'Addetta, M., et al.: PAI-1 plasma levels in a general population without clinical evidence of atherosclerosis: relation to environmental and genetic determinants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, **18**, 562-7.
- [80] Wettstein, P., Haerberli, A., Stutz, M., et al.: Decreased factor XIII availability for thrombin and early loss of clot firmness in patients with unexplained intraoperative bleeding. *Anesth Analg*, 2004, **99**, 1564-9; table of contents.
- [81] Lawson, J. H., Murphy, M. P.: Challenges for providing effective hemostasis in surgery and trauma. *Semin Hematol*, 2004, **41**, 55-64.
- [82] Mosesson, M. W.: Update on antithrombin I (fibrin). *Thromb Haemost*, 2007, **98**, 105-8.
- [83] Brohi, K., Cohen, M. J., Ganter, M. T., et al.: Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway? *Ann Surg*, 2007, **245**, 812-8.
- [84] Sniecinski, R. M., Chen, E. P., Tanaka, K. A.: Reduced levels of fibrin (antithrombin I) and antithrombin III underlie coagulopathy following complex cardiac surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2008, **19**, 178-9.
- [85] Ichikawa, K., Yoshinari, M., Iwase, M., et al.: Advanced glycosylation end products induced tissue factor expression in human monocyte-like U937 cells and increased tissue factor expression in monocytes from diabetic patients. *Atherosclerosis*, 1998, **136**, 281-7.
- [86] Carr, M. E.: Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications*, 2001, **15**, 44-54.
- [87] Cushman, M.: Inherited risk factors for venous thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2005, 452-7.
- [88] Liestol, S., Sandset, P. M., Jacobsen, E. M., et al.: Decreased anticoagulant response to tissue factor pathway inhibitor type 1 in plasmas from patients with lupus anticoagulants. *Br J Haematol*, 2007, **136**, 131-7.
- [89] Rosendaal, F. R., Van Hylckama Vlieg, A., Tanis, B. C., et al.: Estrogens, progestogens and thrombosis. *J Thromb Haemost*, 2003, **1**, 1371-80.
- [90] Spahn, D. R., Rossaint, R.: Coagulopathy and blood component transfusion in trauma. *Br J Anaesth*, 2005, **95**, 130-9.
- [91] Hess, J. R., Lawson, J. H.: The coagulopathy of trauma versus disseminated intravascular coagulation. *J Trauma*, 2006, **60**, S12-9.